

PAT-NO: JP405000954A  
DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 05000954 A  
TITLE: AGENT FOR TREATING COLLAGEN DISEASE  
PUBN-DATE: January 8, 1993

INVENTOR-INFORMATION:

NAME

NAKAMURA, YURIKO

TSURUYA, RYOICHI

KIBUNE, KOJI

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME

UNITIKA LTD

COUNTRY

N/A

APPL-NO: JP03180375

APPL-DATE: June 24, 1991

INT-CL (IPC): A61K031/73, A61K031/73

ABSTRACT:

PURPOSE: To obtain a treating agent for collagen disease especially effective for systemic erythematodes and free from side effect by using chitin having antiinflammatory action, acting also on various factors regulating immunoresponse and exhibiting excellent curing effect on collagen disease as a main component.

CONSTITUTION: The objective agent for the treatment of collagen disease is composed mainly of (deacetylated) poly(N-acetyl-D-glucosamine) (i.e., chitin) produced by treating the exoskeleton of crustaceans and insects with hydrochloric acid and caustic soda, thereby removing ashes and proteins. The compounding amount of chitin is preferably about 0.3-20wt.%.

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-954

(43)公開日 平成5年(1993)1月8日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/73	ABA	8314-4C		
	ABE			

審査請求 未請求 請求項の数1(全 4 頁)

(21)出願番号	特願平3-180375	(71)出願人	00004503 ユニチカ株式会社 兵庫県尼崎市東本町1丁目50番地
(22)出願日	平成3年(1991)6月24日	(72)発明者	中村 有利子 京都府宇治市宇治小桜23番地 ユニチカ株式会社中央研究所
		(72)発明者	鶴谷 良一 京都府宇治市宇治小桜23番地 ユニチカ株式会社中央研究所
		(72)発明者	木船 紘爾 京都府宇治市宇治小桜23番地 ユニチカ株式会社中央研究所

(54)【発明の名称】 膠原病治療薬

(57)【要約】

【構成】 キチンを主成分とする。

【効果】 膠原病、中でも特に全身性エリテマトーデスに対する治療効果に優れ、かつ、従来の薬剤使用時に問題となる副作用がない。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 キチンを主成分とする膠原病治療薬。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明はキチンからなる膠原病治療薬に関するものであり、膠原病である慢性関節リウマチ(RA)、リウマチ熱(RF)、結節性多発動脈炎(PN)、進行性全身性硬化症(PSS)、多発性筋炎(PM)、皮膚筋炎(DM)、混合性結合組織病(MCTD)、シェーグレン症候群、ベーチェット病、壊死性血管炎、中でも特に全身性エリテマトーデス(SLE)に対して好適な膠原病の治療薬に関するものである。

【0002】

【従来の技術】膠原病とは、全身の結合組織においてフィブリノイド変性を呈する病理所見に基づいて分類された疾患群であり、結合組織病の一つである。病因論的にみると、膠原病は、免疫異常の存在から広義のアレルギー性の疾患として、また、自己抗体の出現から自己免疫疾患として分類されることにもなる。現在、その発病の機構がいまだ解明されていないため、その治療法は確立されておらず、厚生省により難病の一つであると指定されている。

【0003】膠原病の治療はおもに発熱、疼痛、炎症などを抑えることのみに対症療法を主体として行われる。一般的に低用量では抗炎症剤として、高用量では免疫抑制剤として作用する免疫抑制剤がよく使用されている。

【0004】膠原病の原因療法として免疫療法があげられるが、この免疫療法には大きくわけて免疫調節療法と免疫抑制療法がある。免疫調節剤としては金製剤、ロベンザリット、D-ペニシラミン、サラゾピリン、プシラミン等があり、免疫抑制剤としてはシクロホスファミド、アザチオプリン、メトトレキサートの様な非特異的免疫抑制作用を有するものと、シクロスポリン、ミゾリビンの様な遅延型アレルギーを選択的に抑制するものがある。

【0005】他の方法として挙げられるステロイド剤は、抗炎症作用と免疫抑制作用をもち合わせており、細胞性、体液性両方の免疫応答を低下させ、また好中球やマクロファージの膜を安定化して障害性酵素の遊離を起こりにくくする働きをもつ。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】活発に分裂しつつあるリンパ球を殺傷するためには、シクロホスファミドのような細胞障害作用をもつアルキル化薬、DNAの合成を阻害するアザチオプリン、メトトレキサート等の薬物を使用する必要がある。が、こうした薬物は作用が非特異的であるため患者が免疫抑制の状態に陥ってしまい感染に弱くなるという問題点がある。また、ステロイドには

感染誘発、副腎皮質機能抑制などの数々の好ましくない副作用があり、長期投与は可能な限り避けるべきである。

【0007】本発明は天然の高分子であり、その分解物が生体内に存在する生体適合性のあるキチンを膠原病の治療に用いることを目的とするものである。

【0008】キチンに抗炎症作用や免疫調節作用があるのは知られているが、この作用に注目して膠原病の治療に適用した例はまだない。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の目的を達成するため鋭意研究を重ねた結果、キチンが優れた抗炎症作用を示し、また、免疫応答を調節する種々の因子にも作用し膠原病に対して優れた治療効果を示すことを見だし、本発明に到達するに至った。

【0010】すなわち、本発明は、キチンを主成分とする膠原病治療薬を要旨とするものである。

【0011】以下、本発明を詳細に説明する。本来、キチンとは甲殻類及び昆虫類の外骨格等を塩酸処理並びに苛性ソーダ処理をして灰分及びタンパク質を除去して得られるポリ(N-アセチル-D-グルコサミン)であり、広義にはその脱アセチル化物も含む。この脱アセチル化度の高いものがキトサンである。

【0012】脱アセチル化とはキチンのアミノアセチル基をアミノ基とすることを意味する。脱アセチル化されたキチンは、アミノ基と酸類とで形成された塩でもよく、例えば、酢酸塩、塩酸塩、硝酸塩、リン酸塩等が挙げられる。

【0013】キチンの脱アセチル化は、キチンをアルカリ処理すると言う周知の方法で行うことができる。この際使用するアルカリ濃度、処理温度あるいは処理時間等を適宜変えることによって、脱アセチル化度を容易に調整することができる。

【0014】ここでいう脱アセチル化度とは、次のような方法で測定された値をいう。試料約2gを2N-塩酸水溶液200ml中に投入し、室温で30分間攪拌する。ついで、ガラスフィルターで濾過して塩酸水溶液を除去した後、200mlのメタノール中に投入して30分間攪拌する。このものをさらにガラスフィルターで濾過し、フレッシュなメタノール200ml中に投入し30分間攪拌する。このメタノールによる洗浄操作を4回繰り返したのち、風乾及び真空乾燥し、ついでその約0.2gを精秤し、100mlの三角フラスコに取り、イオン交換水40mlを加えて30分間攪拌する。ついで、この溶液をフェノールフタレインを指示薬として0.1N-苛性ソーダ水溶液中で中和滴定する。脱アセチル化度(A)は次式によって求められる。

$$A(\%) = \frac{2.03 \times f \times b \times 10^{-2}}{a + 0.055 \times f \times b \times 10^{-2}} \times 100$$

ただし、aは試料の重量(g)、fは0.1N-苛性ソーダ水溶液の力価、bは0.1N-苛性ソーダ水溶液の滴定量(ml)である。

【0015】この測定方法は、分子量の高いものに対しても低いものに対しても有用であり、分子量により限定されるものではない。本発明で用いられる脱アセチル化キチンは高分子体であり分子量が少なくとも2000以上10

【0016】本発明にいうキチンには、グルコサミン残基の-OH基又は、-CH<sub>2</sub>OH基がエステル化、エーテル化、カルボキシメチル化、ヒドロキシエチル化、あるいはO-エチル化されたキチン誘導体等も含まれる。

【0017】本発明の膠原病治療薬はキチンを主成分としているが、好ましくは30%以上脱アセチル化されたキチン、それも脱アセチル化度が50~90%のものが最も好ましい。

【0018】本発明の膠原病治療薬の剤型としては、錠剤、カプセル剤、散剤、懸濁剤、液剤などの内用剤、あるいは軟膏剤、パップ剤などの外用剤もしくは注射剤等の剤型があげられる。

【0019】上記のものを製造する場合は、周知の方法で製造することができる。例えば、内用剤を製造する場合には、有効成分である脱アセチル化されたキチン以外に、必要に応じて賦形剤、補助剤、添加剤等を加えて製造することが可能である。賦形剤は充填剤、増量剤等に分類され、具体的には、糖類、デンプン、無機物、結晶セルロース等がある。補助剤は緩衝剤、乳化剤、分散剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤等に分けられる。添加剤には保存剤、芳香剤、香味剤等がある。

【0020】また、外用剤を製造する場合には、基剤として局方に記載されている油脂性基剤、乳剤性基剤等を使用することができる。基剤の選択は適用する疾患の症状により好適なものを選択するのが望ましい。注射剤は溶剤として、局方に規定された注射用蒸留水、生理食塩液等を用い、溶解もしくは乳濁あるいは懸濁させ製造することができる。

【0021】これらの剤型中のキチンの配合量は、疾患、症状あるいは剤型等により一定ではなく、適宜決定することができる。一般的には0.3~20重量%の範囲であるが、キチンそのものを散剤として服用することも可能であり、特に限定するものではない。

【0022】本発明の膠原病治療薬の用法としては、散剤、顆粒剤、カプセル剤等の経口投与、あるいは外用剤を患部に直接塗布する、もしくは皮下注射、筋肉内注射、静脈内注射等の投与方法がある。

【0023】投与量としては、症状や剤型により一定ではないが一般的には有効成分が1日当り0.1~10g\*50

\*の範囲であるのが望ましい。

【0024】本発明の膠原病治療薬の適応症は、膠原病全般であり、中でも全身性エリテマトーデスに有効である。

【0025】なお、本剤の急性毒性を、脱アセチル化度70%のものについて調べたところ、生理食塩中に分散してマウスの腹腔内投与したものは、リッチフィールド-ウィルコクソン(Litchfield-Wilcoxon)法で算出したLD<sub>50</sub>値が7.5g/kg以上であり、安全性の高いことが確認された。

【0026】

【実施例】以下、本発明を実施例によってさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 実施例1

粗キチン粉末(新日本化学製)を200メッシュに粉碎し、1N-塩酸にて4℃、1時間処理し、さらに3%苛性ソーダ水溶液中で90℃、3時間加熱処理し、粗キチン粉末中に含まれているカルシウム分及びタンパク質を除去した。このキチン粉末中の脱アセチル化度は3.2%であった。さらに、40%苛性ソーダ水溶液中で121℃、1時間加熱処理をして脱アセチル化を行い、ついで水洗を繰り返した後乾燥して脱アセチル化されたキチンを得た。この脱アセチル化されたキチン粉末の脱アセチル化度は65.9%であった。

【0027】得られた脱アセチル化度65.9%の粉末をマウス粉末飼料MT(日本チャールズリバー株式会社製)に10%含有されるように調整した。この粉末を全身性エリテマトーデスの病態モデルマウスであるMRL/Mp-lpr/lprマウスに給餌し摂取させた。

【0028】MRLマウスのLD<sub>50</sub>は5~6カ月であるが、上記の飼料を摂取したMRLマウスのLD<sub>50</sub>は7~8カ月と増加した。また、組織反応を調べてみたところ、腎臓、関節において差が認められた。すなわち、コントロール群にくらべて投与群の方が組織障害は軽度であった。

#### 【0029】実施例2

粗キチン粉末(新日本化学製)を200メッシュに粉碎し、1N-塩酸にて4℃、1時間処理し、さらに3%苛性ソーダ水溶液中で90℃、3時間加熱処理し、粗キチン粉末中に含まれているカルシウム分及びタンパク質を除去した。このキチン粉末中の脱アセチル化度は1.2%であった。さらに、40%苛性ソーダ水溶液中で121℃、1時間加熱処理をして脱アセチル化を行い、ついで水洗を繰り返した後乾燥して脱アセチル化されたキチンを得た。この脱アセチル化されたキチン粉末の脱アセチル化度は71.9%であった。

【0030】得られた脱アセチル化度71.9%の粉末をそのまま散剤としてSLEの患者に1回1gを1日3回連日服用させた。この患者は24才の女性で顔には頬部から鼻、前額部にかけて淡い浮腫性の紅斑があった。臨床検査では尿蛋白が強陽性でSLEの診断基準となるLE細胞も陽性であった。本剤の服用の結果、尿蛋白は容易には消失しなかったが、顔面の紅斑は比較的速やか

に消失した。

【0031】

【発明の効果】本発明の膠原病治療薬は、膠原病、中でも特に全身性エリテマトーデスに優れた治療効果を発揮し、かつ副作用が認められないので患者の負担も少なくこれらの治療において非常に有効である。